МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР

ДНЕПРОПЕТРОВСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ и ГИГИЕНЫ им. Н. Ф. ГАМАЛЕЯ

ОБ АУТОВАКЦИНОТЕРАПИИ И ИЗГОТОВЛЕНИИ АУТОВАКЦИН

Методические материалы в помощь практическому врачу

Составил Т. Б. ГОРГИЕВ

ДНЕПРОПЕТРОВСК
1958

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

Предисловие 3
Исторический обзор 5
Теоретические основы вакцинотерапии 5
Аутовакцинация, как один из методов вакцинотерапии . . . 8
Применение аутовакцинотерапии при различных заболеваниях . 10
Отбор больных для аутовакцинотерапии 11
Выделение возбудителя и отбор штаммов для аутовакцин . . 12
Методы изготовления аутовакцин 14
а) известные способы приготовления аутовакцин . . . 15
б) бактерицидные вещества рыбьего жира . . . 17
г) клинические наблюдения 20
Замечания к методике применения аутовакцин 23
Заключение 24
Методика изготовления аутовакцин с применением бактерицидных факторов рыбьего жира 26
Литература 30

Предисловие

Проблема применения вакцин, в том числе и аутовакцин для лечения инфекционных заболеваний является весьма актуальной, особенно если учесть, что за последнее время, в связи с появлением антибиотиков и явной переоценкой их терапевтического значения и возможностей, незаслуженно ослаблено внимание к такому мощному целительному фактору, как мобилизация естественных защитных сил организма.

Известно, что избавление от заболевания наиболее совершенным и надежным бывает только тогда, когда оно наступает в результате естественной иммунобиологической перестройки организма. А последняя в свою очередь возникает как следствие воздействия на защитные силы организма соответствующих микробов или их антигенов. Этим и объясняется, что большинство инфекционных заболеваний, как правило, может заканчиваться выздоровлением даже без всякого лечения.

При применении антибиотиков, в результате подавления жизнедеятельности микробов обычно прекращается антигенное воздействие их на защитные приборы организма, а следовательно, прекращается и образование иммунитета. Поэтому наступающее после применения антибиотиков улучшение может оказаться непрочным, не закрепленным иммунобиологическими процессами организма. В этом случае сохранение возбудителя в организме или попадание его извне может привести к рецидиву или к новому заболеванию столь же тяжелому как и первое.

Следовательно, антибиотики хотя и являются могучим средством лечения некоторых заболеваний, но они не создают защиты против последующего инфицирования тем же возбудителем. Более надежным в этом отношении является приобретение организмом иммунитета.

Исходя из имеющихся фактических данных, наиболее рациональным следует считать такой метод лечения, при котором происходило бы быстрое уничтожение возбудителя и в то же

время не нарушался процесс иммуногенеза. А этого можно достигнуть только в том случае, если наряду и одновременно с антибиотиками больному будет вводиться подкожно соответствующая вакцина или аутовакцина, оказывающая специфическое воздействие на защитные силы организма и вызывающая образование иммунитета достаточного, чтобы защитить вакцинируемого от вредоносного действия данного микроба. Самым ответственным моментом в приготовлении аутовакцины является правильный отбор соответствующего микроба.

Все эти вопросы довольно подробно изложены в брошюре Т. Б. Горгиева, которым в нашем институте разработан простой и доступный метод изготовления аутовакцин с применением бактерицидных факторов рыбьего жира. Предлагаемый им метод, несмотря на простоту, в то же время является вполне надежным в смысле сохранения стерильности препарата.

Материалы Т. Б. Горгиева рассмотрены Сывороточно-вакцинной комиссией Минздрава СССР и разрешены к печати.

Мы считает оправданным и своевременным привлечение внимания читателей, а особенно врачей, к этой весьма важной проблеме. Выражаем надежду, что издание настоящей брошюры по аутовакцинотерапии будет встречено с должным вниманием и поможет сделать аутовакцину более доступной для больных.

Доктор мед. наук А. С. ГРОМОВ

Первые попытки применения вакцинации для лечения инфекционных болезней были сделаны Л. Пастером (1886). Его способ лечения бешенства введением вакцины в инкубационном периоде заболевания вошел в медицину неоценимым вкладом. Принцип вакцинотерапии пытался положить в основу предложенного им метода лечения туберкулеза туберкулином Р. Кох (1890). Делались попытки лечения брюшного тифа впрыскиванием убитых брюшнотифозных палочек.

Дальнейшая разработка теоретических основ вакцинотерапии и широкое распространение ее связано с именем А. Райта (1903). Естественное выздоровление от инфекционных заболеваний Райт объяснял самопроизвольной иммунизацией организма микробами и их продуктами, поступающими в кровь из местных очагов инфекции.

Процессы естественного и искусственного иммунитета он связывал, главным образом, с накоплением и действием опсонинов и с последующим фагоцитозом. Замедленное выздоровление или переход заболевания в хроническое течение по этой теории ставились в зависимость от недостаточной самоиммунизации и делался практический вывод о необходимости искусственного введения вакцины вне очага в здоровые ткани для усиления процесса опсониннообразования.

В теоретических построениях А. Райта не все оказалось правильным, однако основной фактический материал о положительном действии вакцин подтвердился и вакцинотерапия прочно вошла в медицинскую практику. От нее выделился как самостоятельный раздел метод аутовакцинотерапии.

Теоретические основы вакцинотерапии

Сейчас хорошо известно, что развитие инфекционного процесса обусловливается не только действием микроба, но и реакцией на него со стороны организма. Заболевание наступает обычно вследствие нарушения или недостаточности регуляторных систем организма и, прежде всего, нервно-рефлекторных механизмов.

Микроб, попадая во внутреннюю среду организма, «вызывает» инфекционную болезнь не только потому, что он возбудитель, но и, как правильно замечает И. В. Давыдовский (1956), вследствие того, что он у данного индивидуума, находящегося в данных условиях жизни, встречает надлежащую восприимчивость, определяемую его физиологическим состоянием.

Возникший инфекционный процесс одновременно является и процессом иммунологической перестройки организма. «Всякую инфекцию, писал Н. Ф. Гамалея, в виду присущей живым организмам способности саморегулирования, можно рассматривать как более или менее удачную **попытку к иммунизации»**, то-есть, по выражению И. В. Давыдовского **«физиологическую перестройку организма** с приобретением последним новых качеств в его взаимоотношениях с внешней средой или с собственной микрофлорой».

Ликвидацию инфекционного процесса едва ли можно сводить к уничтожению возбудителя. Именно поэтому формы иммунитета, возникающие в инфекционном процессе по ходу выздоровления разнообразны. Иммунитет может быть нестерильным при сохранении микроба-возбудителя в организме и стерильным, если возбудитель погибает. Первый может сохраняться долго, иногда пожизненно, но обычно предшествует второму.

Иммунитет, возникающий после перенесенного заболевания даже будучи нестерильным, характеризуется нередко своей стойкостью.

Однако, слабая восприимчивость к возбудителю, чаще чем повышенная, ведет к выработке малостойкого иммунитета и это иногда способствует, при нарушениях физиологического равновесия, рецидивам заболевания при нестерильном и реинфекции — при стерильном иммунитете.

Иммунитет, возникающий после искусственной иммунизации, также может быть стойким. При введении живых вакцин возникает малая инфекция, а при иммунизации убитыми — процесс иммунизации регулируется путем дозировки вводимого в организм раздражителя (вакцины).

Отсюда делается понятным особое значение вакцинотерапии тех форм заболеваний, при которых образование иммунитета по тем или причинам оказывается нарушенным или заторможенным и, следовательно, недостаточным для преодоления заболевания или для предупреждения рецидивов и реинфекции

(гнойные заболевания, бруцеллез, хроническая дизентерия и др.).

С появлением эффективных химиопрепаратов (акрихин, стрептоцид, сульфаниламиды и др.) и мощных антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, синтомицин, биомицин и др.) вакцинотерапия стала применяться реже. Казалось, что она потеряла свой смысл и значение и должна уступить место химио и антибиотикотерапии.

Ошибочность этой мысли обнаруживается как в теории, так и в практике. Провозглашенная в свое время П. Эрлихом (1909) идея о большой стерилизующей терапии, выглядела очень заманчивой. На пути к ее реализации были сделаны важные открытия, которые позволили понять, что уничтожение возбудителя в организме возможно лишь при активном участии последнего, когда лечебные мероприятия направляются не только на микроба, но и на устранение способствующих заболеванию условий жизни организма и на его чувствительность к данному микробу.

Применение современных противомикробных препаратов, ослабляет или выключает на известный период действие микробного фактора в инфекционном процессе, и, уменьшая тем самым количество антигена в организме, иногда нарушает процесс иммунизации. Если при этом возбудители заболевания приобретают устойчивость к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам, что, к сожалению, наблюдается нередко, инфекционный процесс не завершается, выздоровление задерживается, могут наблюдаться рецидивы.

В таких случаях вакцинотерапия, как фактор, стимулирующий специфический иммуногенез, становится не только необходимым, но и нередко единственно возможным методом успешного лечения больного.

Из изложенного становится ясным, что вакцинотерапия имеет целью повысить как гуморальный, так и клеточный специфический иммунитет против данной инфекции и, тем самым, устранить чувствительность организма к микробу-возбудителю. Она должна применяться в тех случаях, когда налицо медленное или слабое развитие иммунитета, то-есть при затяжных и рецидивирующих формах заболевания, при возникновении устойчивости возбудителя к лекарственным препаратам и в качестве дополнительного метода при комплексном лечении.

Для вакцинотерапии пользовались препаратами из убитых микробов, анатоксинов, антифагинов и других микробных продуктов. Особое место среди этих средств занимает аутовакцина.

Аутовакцинация, как один из методов вакцинотерапии

Физиологическая перестройка организма или процесс его иммунизации в биологическом сосуществовании с микробом нередко сопровождается изменением свойств возбудителя. Микробы и вирусы вообще чрезвычайно изменчивы. Их приспособление в ходе инфекционного процесса для сохранения вида иногда ведет к глубоким изменениям, затрагивающим вирулентные, антигенные и иммуногенные свойства возбудителя.

Таким образом, организм в некоторой мере принимает участие в возникновении новых штаммов с антигенными отличиями, разновидностей и даже новых видов. Именно длительным периодом биологического сосуществования организма с возбудителями его заболеваний некоторые авторы объясняют наличие в настоящее время многочисленных подвидов, типов, вариантов, авирулентных двойников среди микробов дизентерии, дифтерии, анаэробных, кокковых и других инфекций. (В. Л. Омелянский, Г. Н. Габричевский, Л. С. Розенталь, С. С. Казарновская и Л. И. Каневская, Л. Г. Перетц, К. В. Косиков, А. П. Тарасова, В. Н. Секунова и Е. С. Кунцман, Ф. Т. Гринбаум, И. В. Давыдовский и др.).

Неудивительно, что при изготовлении профилактических вакцин стараются включить в состав последних ряд местных штаммов. При изготовлении лечебных вакцин возникает потребность приготовить их именно из тех разновидностей или типов возбудителя, которыми вызывается заболевание на данной территории. При вакцинотерапии заболеваний, для которых не готовится вакцин массового приготовления, возникает еще более строгое требование — изготовить вакцину именно из тех микробов, которые обусловили данное заболевание, т. е. аутовакцину из штаммов, выделяемых от больного.

Аутовакцина, как иммунопрепарат теоретически наиболее соответствует возбудителю, вызывающему данный инфекционный процесс и потому должна быть более эффективной в сравнении с вакцинами, изготовленными из музейных штаммов. Конечно, это не является общепринятым положением, так как известны факты, когда отдельные особоподобранные или селек-

ционированные музейные штаммы дифтерии, брюшного тифа, дизентерии и других инфекций оказывались в опыте более иммуногенными по сравнению с аутоштаммами. Однако, как известно из клинических наблюдений, образуемый ими иммунитет едва ли всегда и полностью компенсирует типовую и индивидуальную специфичность выделяемых штаммов, особенно при стафило и стрептококковых и некоторых других инфекциях, при которых чаще всего применяется аутовакцинотерапия.

С. Т. Павлов, касаясь вопроса о замене стафиловакцины при лечении фурункулеза новыми иммунопрепаратами, пишет: «Если по отношению к поливалентной вакцине такое положение может быть оправдано, то по отношению к аутовакцине, оно, на наш взгляд, несправедливо. Лечение аутовакциной является, несомненно, весьма эффективным. Нам неоднократно приходилось наблюдать больных, страдавших упорно рецидивирующим на протяжении ряда лет фурункулезом, у которых после безуспешного лечения различными методами, в том числе и новыми иммунобиологическими препаратами (антифагин, анатоксин), удавалось добиться стойкого излечения применением аутовакцины»

Метод аутовакцинотерапии не является методом массового применения, но становится важным и небходимым в отдельных случаях для немалого числа больных. Аутовакцина особенно незаменима при заболеваниях, вызываемых микробами тех видов, из которых обычно не изготовляются вакцины массового применения (кокковая группа, дифтероиды, синегнойная и кишечная палочка и другие).

Наиболее часто аутовакцинотерапия применяется при хронических или затяжных формах заболевания с локализованными очагами инфекции. К этому есть очень веские теоретические основания. Местный очаг является одной из форм защитной функции организма. Пролиферативная реакция вокруг очага задерживает диссеминацию возбудителя и, тем самым, предохраняет организм от генерализации инфекции. Однако, наравне с этим отграничительная реакция задерживает поступление в организм антигена и тормозит его иммуногенное действие. В этом случае при парэнтеральном введении бактериальных антигенов в участки с неизмененными тканями (под кожу, внутримышечно и др.) достигается больший контакт его с рецепторами организма и создаются более благоприятные условия не

только для иммуногенеза в узком смысле (выработка различных антител), но и для перестройки организма в целом (включение других реактивных механизмов в ответ на специфический раздражитель).

Применение аутовакцинотерапии при различных заболеваниях (по литературным данным)

Наиболее часто аутовакцинотерапия применялась и применяется при лечении различных заболеваний кожи, вызываемых пиогенными микробами. Однако, аутовакцина испытывалась и при других заболеваниях в хирургии, отоларингологии, урологии и т. д.

Н. Н. Яснитский и А. И. Дмитриев, Н. П. Палиев, З. Н. Комарова, С. Т. Павлов и другие применяли аутовакцину при лечении хронического и рецидивирующего фурункулеза и отмечают ее хорошее действие. Б. П. Метальников лечил аутовакциной простые сикозы и получил 80 проц. излечений. Н. П. Палиев отметил положительный результат при аутовакцинотерапии рожи. По его данным, аутовакцина оказывала слабый клинический эффект при нагнаивающихся вульгарных угрях, однако Н. П. Яснитский и А. И. Дмитриев, З. Н. Комарова и др. указывают на хорошее действие при этом заболевании увеличенных доз аутовакцины (повышение до 2 млрд микробных тел).

Аутовакцинотерапия нередко применялась в хирургической практике. При лечении послеоперационных нагноений аутовакциной М. А. Осипов и М. Д. Утенков зарегистрировали благоприятный эффект в 90 проц. случаев. Авторы характеризуют метод аутовакцинотерапии как действенный и безопасный. Н. П. Палиев писал о лечении ею послеродового сепсиса и маститов, а также о применении при пролежнях с удовлетворительными результатами. Однако, Е. В. Кряжимский, Б. И. Курочкин и В. В. Кряжимский не видели особых преимуществ в аутовакцинотерапии гнойно-хирургических заболеваний.

При гнойных заболеваниях легких Л. М. Яновская, Н. А. Куршакова, П. М. Ванчакова, Е. М. Гордон и другие отметили в ряде случаев, преимущественно при вялом течении, удовлетворительный эффект и рекомендовали метод для использования.

При вяло заживающих послеоперационных ранах уха и гнойных отитах, по данным Н. А. Кузнецовой, аутовакцинация давала благоприятные результаты и может быть рекомендована для более широкого применения.

Аутовакцинотерапия применялась с удовлетворительными результатами при лечении язвенных блефаритов и рецидивирующих ячменей (К. В. Снегирев), склеромы (М. Р. Волошин), хронических циститов (З. Н. Комарова) и других заболеваний. Делались попытки лечения аутовакциной хронических колитов бактериальной природы (Л. Б. Берлин, Б. С. Левин, П. Л. Исаев, О. О. Шмидт).

В качестве аутоштаммов для вакцины наиболее часто служили золотистый и белый стафилококки, гемолитический стрептоккок, иногда кишечная палочка, протей, дифтериоды и другие микробы.

Опыт, накапливаемый по аутовакцинотерапии различных заболеваний и изложенные выше теоретические обобщения позволяют наметить показания к ней и выясняют основные условия, необходимые для ее успешного применения. К этим условиям относятся: отбор больных для аутовакцинотерапии по показаниям, выделение возбудителя и правильный выбор штаммов для аутовакцины, а также простота и доступность метода изготовления эффективной аутовакцины при краткости сроков изготовления и правильная методика применения.

Отбор больных для аутовакцинотерапии

Отбор больных для аутовакцинотерапии производится в соответствии с изложенными выше особенностями патогенеза данного заболевания. Лечение аутовакциной направлено в конечном итоге против микробного агента и участие последнего в заболевании должно ясно представляться лечащему врачу.

При некоторых заболеваниях аутовакцинотерапия применяется часто и с успешными результатами (рецидивирующий фурункулез и другие формы хронических пиодермий), при других — аутовакцинация становится составной частью комплексного лечения. Однако, при всех обстоятельствах она должна применяться как метод специфической терапии.

Из литературных данных известно, что аутовакцина применялась с переменным успехом для лечения ряда заболеваний, возникновение которых обязано иногда различным патогенетическим механизмам (хронические колиты, гнойные поражения

легких и другие). Очевидно, что на специфическое действие аутовакцины в таких случаях можно рассчитывать лишь тогда, когда в этиологии или патогенезе заболевания принимает участие микробный фактор.

Если микробная природа заболевания не установлена точно, но и не отвергается, то аутовакцина, приготовленная из выделенных микробов может быть применена для пробного лечения. В тех случаях, когда выделенные и использованные для аутовакцины микробы не имеют отношения к этиопатогенезу данного случая болезни, аутовакцинация может оказать лишь неспецифическое действие по типу протеинотерапии.

Противопоказания к аутовакцинотерапии те же, что и при протеинотерапии.

Выделение возбудителя и отбор штаммов для аутовакцин

Выделение возбудителя и последующий отбор штаммов для аутовакцины относятся к серьезным моментам в приготовлении аутовакцин. Выделенный в качестве возбудителя микроб должен быть специфическим агентом, вызывающим или, по крайней мере, принимающим участие в данном процессе.

Правильное выделение возбудителя и тщательный подбор штаммов определяют в будущем специфическое действие аутовакцины. Неточный выбор штаммов для аутовакцины лишит ее спефических антигенов, а ее действию придаст неспецифический характер по типу протеинотерапии.

Несмотря на ответственность момента, выделение возбудителя с отбором его штаммов для аутовакцины не составляет больших трудностей и доступно бактериологическим лабораториям, имеющим в своем штате врача-бактериолога и ведущим работу по выделению культур с диагностическими целями.

Для выделения действительного возбудителя материал для посева берется преимущественно из закрытых очагов, то-есть из невскрывшихся фурункулов и пустул, из крови, взятой для этой цели внутривенно, из пунктата гнойника или эмпиемы, из мочи, полученной из мочевого пузыря при помощи катетра и т. д. Взятие материала и посев его производятся стерильно (кипячение инструментов, обработка очага, стерилизация посуды и т. д.), что создает наибольшую гарантию получения в

посеве истинных возбудителей, вырастающих на чашке обычно значительным числом типичных колоний.

С посева, сделанного из очага поражения, для аутовакцины отбирается несколько штаммов возбудителя. При их отборе следует ориентироваться на известные признаки патогенности или вирулентности штамма (пигментообразование, гемолитические свойства, S — формы и другие особенности).

При множественности поражения посевы делаются на разные чашки из нескольких наиболее типичных очагов. Штаммы для аутовакцины отбираются со всех сделанных посевов.

Наибольшие трудности представляет выделение и последующий отбор микробов из открытых поражений (нагноение, свищи, фистулы, вскрывшиеся фурункулы и карбункулы, хронические ангины; легочные абсцессы и др.). Посевы из открытых очагов производятся при отсутствии у больных аналогичных поражений закрытого типа.

Для смыва находящейся на поверхности сопутствующей флоры очаг предварительно обрабатывается физиологическим раствором (обмывание струей или тампоном, полоскание и т. д.) и по возможности высушивается эфирным тампоном. Затем при легком подавливании на него призводится посев из глубины фистулы, свища, из-под края раны (со свежих грануляций флора иногда не растет). Из зева посев можно производить при помощи тампона, из легких — посевом мокроты или путем покашливания непосредственно на чашку со средой и т. д.

Отбор штаммов при посеве из открытых очагов представляет иногда некоторые трудности. Вначале устанавливают состав выросших микробов по типам колоний, после чего, руководствуясь известными в бактериологии признаками патогенности предполагаемых возбудителей, выделяют чистые культуры. Нельзя при этом забывать, что в открытых очагах присутствует и случайная флора, которая иногда может дать обильный рост, порой заглушающий развитие действительных возбудителей.

При посеве из открытых поражений аутовакцина обычно готовится из нескольких штаммов выросших видов микробов. Она будет, следовательно, не только полиштаммной, но и поливалентной.

Отбор штаммов для поливалентной аутовакцины производится пропорционально частоте роста колоний того или иного вида и на основании предполагаемого значения каждого из них. При возникающих сомнениях по поводу этиологической роли то-

го или иного вида правильнее включить такой штамм в состав аутовакцины. В очень редких случаях при трудностях выделения чистых культур аутовакцина может готовиться путем смыва микробной массы со всей первичной чашки.

На выделение культур обычно затрачивается два-три дня. В первый день производится посев материала, на второй — выделение чистых культур из намеченных колоний и на третий — убивание микробов. Более детальное изучение штаммов (посевы на цветные ряды, дифференциальные среды и др.) производится параллельно с дальнейшим приготовлением аутовакцины.

В отдельных случаях, когда первичный посев производится из открытых поражений или на жидкие среды, время на выделение культур удлиняется на 1—2 дня. Сокращение расходуемого времени путем приготовления взвеси микробов непосредственным смывом первичного посева нужно считать нецелесообразным. Такой смыв получают в исключительных случаях при трудностях выделения из посева культур возбудителей.

Подробно с методикой взятия и посева материала и выделения возбудителей при различных заболеваниях, а также с рецептурой обычно употребляемых в лабораториях общих и специальных сред можно ознакомиться по бактериологическим руководствам.

Методы изготовления аутовакцин

На трудность и сложность применяемых методов изготовления аутовакцин указывали Е. В. Кряжимский, Б. И. Курочкин и и В. В. Кряжимский. С. И. Спасокукоцкий и И. И. Михалевский пишут, что «метод изготовления аутовакцин довольно сложен, отнимает много времени и требует определенной обстановки». С. Т. Павлов также считает, что «недостаточная распространенность этого метода иммунотерапии обусловлена трудностью изготовления вакцины индивидуально, для каждого больного».

На недоступность аутовакцины указывают во многих лечебных учреждениях. Известны случаи, когда для приготовления аутовакцины обращались из Харькова в Москву или из Кировограда и Запорожья в Днепропетровск и т. д.

Первая часть работы по приготовлению аутовакцин — выделение и подбор штаммов — нами уже разобрана. Вторая часть заключается в непосредственном изготовлении аутовакцины из выделенных культур.

Процесс приготовления аутовакцины на этой стадии состоит в убивании микробов. Последнее, в зависисмоти от избранного способа, может привести к снижению антигенных и иммуногенных свойств выделенных культур. Сохранение этих качеств для аутовакцины наряду с приданием ей стерильности — такова основная цель метода изготовления.

Вопрос о гарантийной стерильности аутовакцины в момент ее дальнейшего использования также имеет важное значение, так как возникшие при применении осложнения из-за нестерильности препарата или процедуры его введения нелегко дифференцируются, требуют разбора и поэтому отбивают у лабораторий интерес к изготовлению препарата, передаваемого для использования в другие учреждения.

Известные способы приготовления аутовакцин. Наиболее распространенным являлся метод прогревания смытой с агара взвеси микробов при 58—60 градусов в течение 30—60 минут без или с последующей консервацией 0,25—0,5 проц. фенолом и разливкой по ампулам (П. С. Розен).

Способ получения гретой аутовакцины сам по себе казалось бы несложный, содержит в себе ряд дефектов: а) прогревание взвеси при указанной температуре, отнимая известное время, не всегда приводит к гибели всех микробов, б) последующее определение стерильности ее занимает известный период, который иногда затягивается с 5 до 8—10 дней, в) повторное прогревание в случае нестерильности или прогревание вновь изготовленной взвеси при более высокой температуре значительно удлиняет срок изготовления, нарушает требуемый методикой режим прогревания и в отдельных случаях может снизить иммуногенные свойства препарата, г) фенол в качестве консерванта ослабляет антигенный комплекс и повышает реактогенность вакцины, не гарантируя в то же время будущей стерильности препарата.

Кроме описанного, в практике применялись и другие методы изготовления аутовакцин, заимствованные из вакцинного производства именно те из них, в которых затруднительный для лабораторий способ убивания микробов прогреванием заменен способом химического воздействия на них.

Из этих методов следует указать на фенольную аутовакцину, в которой убивание микробов достигалось добавлением к микробной суспензии 0,5 проц. фенола. Вследствие ослабляю-

щего влияния фенола на антиген и значительной реактогенности фенольная вакцина не получила распространения.

Часто применялись формалиновые аутовакцины, сущность приготовления которых заключается в добавлении к густой взвеси микробов нейтрального формалина с последующим разведением вакцины.

Преимуществом этого способа является отсутствие кропотливого прогревания и устранения в дальнейшем процесса автолиза микробов. Эффективность и реактогенность формалиновой вакцины значительно ниже, чем у гретой.

К недостаткам ее относятся необходимость деформалинизации и разведения, увеличивающих опасность загрязнения, жгучая болезненность при введении. Метод рассчитан на изготовление больших масс вакцины и не подходит для изготовления индивидуальных аутовакцин.

Для последней цели в бактериологических лабораториях нередко пользовались модификацией этого метода, применяемой в производстве при изготовлении диагностикумов.

Сущность модифицированной методики заключается в следующем. Небольшое количество взвеси бактерий (например, смыв одной культуры из 1—2—3 пробирок с агаром после 18—24 часового роста) наливается в стерильную пробирку, а под пробку вводится комочек гигроскопической ваты с несколькими каплями формалина. Через 2 суток взвесь, содержащая в 1 мл обычно 1—2 млрд микробных тел, благодаря действию паров формалина становится стерильной. После контроля стерильности взвесь может быть использована в качестве аутовакцины. Основные недостатки формалинизированных вакцин сохраняются и при этой модификации метода.

Литературные данные по вопросу изготовления аутовакцин очень скудны. Тем не менее известно, что кроме описанных, для приготовления аутовакцин применялись в практике и другие методы убивания микробов.

А. Орлов изготовлял аутовакцины с помощью пенициллина. Культура смывалась с косого агара раствором пенициллина, концентрацией от 5000 до 10.000 единиц в 1 мл. Было приготовлено 11 серий аутовакцин, сделано 100 инъекций. Автор отметил хороший клинический эффект, однако при применении ее были зарегистрированы осложнения в виде абсцессов у двух больных.

Таким образом, существующие методы приготовления

аутовакцины имеют ряд недостатков, затрудняющих использование аутовакцинотерапии в широкой практике и вызвавших справедливые замечания ряда авторов. Эти недостатки имел в виду и С. И. Златогоров, писавший о том, что «постепенное упрощение методики изготовления вакцин облегчает более широкое применение аутовакцин, которое неизбежно будет расширяться» (1931).

Таким образом, разработка более простого и доступного, эффективного и безопасного метода изготовления аутовакцины дала бы возможность применять аутовакцинотерапию более широко, во всех больницах, пользующихся услугами бактериологических лабораторий.

Бактерицидные вещества рыбьего жира. Нами была изучена возможность применения бактерицидных веществ рыбьего жира для убивания микробной взвеси.

Бактерицидные свойства рыбьего жира известны с 1920 года (Л. М. Лансберг) и были подтверждены последующими работами других авторов (И. И. Савойский, А. Нели, Г. Фишер и др.). Нами было обнаружено усиление бактерицидных свойств рыбьего жира при хранении его с доступом воздуха и особенно при температуре термостата. Это наблюдение указало на связь бактерицидности рыбьего жира с продуктами его окисления и позволило разработать способ повышения его бактерицидных свойств.

Попытки выделить бактерицидные факторы рыбьего жира делались П. Нели и Г. Фишером. Нами предложен способ длительного экстрагирования бактерицидных веществ из рыбьего жира физиологическим раствором или дистиллированной водой в процессе искусственного усиления его бактерицидных свойств вышеуказанным путем.

При экстрагировании бактерицидных факторов из рыбьего жира в экстрагирующую жидкость переходили продукты его окисления. Общая кислотность, измеряемая количеством сантинормального раствора едкого натрия для нейтрализации 1 мл жидкости, увеличивалась к 30 дню с 0,03 до 4,76 при снижении pH с 7,0 до 2,8. Жидкость после экстрагирования и фильтрации приобретала желтый цвет, имела слабый запах рыбы и была прозрачной или слегка опалесцирующей.

Ее бактерицидные свойства были испытаны нами многократно, в различных опытах и с неизменными результатами.

Один из итоговых опытов, поставленных по описываемой в дальнейшем методике, приводится ниже.

Сравнительные данные о бактерицидных свойствах рыбьего жура и полученной из него бактерицидной жидкости

Вид микробов	Срок гибели микробов		
	В жире		В жидкости
	слабобактерицидный образец	сильнобактерицидный образец	
Золотистый стафилококк . .	24 часа	4 часа	4 часа
Белый стафилококк . .	48 часов	2 часа	2 часа
Кишечная палочка . .	48 часов	1 час	20 мин.
Синегнойная палочка . .	96 часов	2 часа	5 мин.
Тифозная палочка . . .	72 часа	30 мин.	5 мин.
Палочка Шига . . .	16 часов	1 час	20 мин.
Палочка паратифа „Б" . .	48 часов	2 часа	20 мин.
Палочка Флекснера . .	8 часов	2 часа	30 мин.
Сенная палочка . . .	7 дней	4 дня	6—7 дней
Картофельная палочка . .	10 дней	4 дня	6—7 дней

Бактерицидное действие жидкости было более активным при 37° и, в частности, спороносные микробы погибали в ней в термостате. После нейтрализации жидкости ее бактерицидные свойства ослаблялись по отношению к различным видам культур в 2—10 раз, но не исчезали полностью.

Аутовакцины из микробов, убитых бактерицидными веществами рыбьего жира. П. Нели обнаружил у рыбьего жира свойство стимулировать образование антител. При проверке его данных мы иммунизировали кроликов, вводя вакцину из B. paratyphosum B. вместе с рыбьим жиром. Для одной группы животных микробы убивались прогреванием, для другой—самим рыбьим жиром.

Данные Нели в наших опытах подтвердились. Стимулирующее действие рыбьего жира на образование антител оказалось особенно четко выраженным в том случае, когда он использовался не только в качестве депонирующего вещества в вакцине, а, прежде всего, для убивания микробной взвеси. Именно у этой группы кроликов титр антител в сыворотке был выше и сохранился на высоком уровне длительное время.

К сожалению, рыбий жир не может быть использован per se для изготовления вакцин из-за своих физических свойств и поэтому нами изучалась возможность применения его бактерицидных факторов в форме получаемой нами жидкости.

В поставленных опытах нами было установлено, что вакцины, изготовленные по указанному принципу из тифозных, паратифозных и дизентерийных бактерий очень часто вызывали повышенное образование агглютининов в сыворотке кроликов. В прямых опытах А. С. Громова и Т. С. Сильченко (1955) по изучению иммуногенности вакцин, изготовленных нами из дизентерийных бактерий, мыши выжили в пределах 58,3 процента. Мыши, иммунизированные в том же опыте гретой вакциной, выжили в 66,7 проц. и привитые живой дизентерийной культурой — в 79,1 проц. Активность вакцин в опытах сохранилась на протяжении шестимесячных наблюдений.

А. С. Громов, М. К. Наумова и Т. С. Сильченко свои обобщенные результаты по изучению вакцины резюмировали следующим образом: «Вполне достаточную иммуногенность особенно в больших дозах проявила вакцина, убитая экстрактом рыбьего жира по методу Т. Б. Горгиева. Она защитила мышей в 58 проц. (28-48)».

О безвредности жидкости мы могли судить не только на основании опытов на животных, но и по данным ее клинического испытания. При аппликациях ее в виде компрессов или примочек на обширные очаги язвенных поражений жидкость оказывала благоприятное местное действие. При парэнтеральном введении она была безвредной и, повидимому, в отдельных случаях влияла общеукрепляюще на организм (улучшение самочувствия и общего вида больного).

Приведенные литературные и экспериментальные данные явились предпосылкой для использования жидкости с бактерицидными факторами жира для изготовления аутовакцин. Разработанная нами методика подробно изложена ниже (приложение).

На процесс приготовления аутовакцины по этому методу расходуется менее одного часа рабочего времени, но препарат для убивания микробной взвеси выдерживается в термостате 1 сутки. Вследствие бактерицидности жидкости убивание производится гарантированно и по этой же причине может быть сокращен последующий период контроля.

Первый контрольный посев производится на второй день после приготовления аутовакцины. На третий день становится известными предварительные отрицательные результаты первого контроля. После этого делается второй контрольный посев, а сама аутовакцина вносится в ампулы. На четвертый день учитываются, обычно отрицательные, результаты обоих контролей.

Особенность этой аутовакцины — микробная взвесь в бактерицидном растворе — позволяет в необходимых случаях использовать ее уже с этого момента, то-есть примерно к 6—7—8 дню с момента взятия материала. Такой срок изготовления по сравнению с ранее существовавшим может считаться вполне приемлемым для лечащего врача.

Клинические наблюдения. Наилучшим критерием иммунологической эффективности аутовакцин, как это известно еще со времен Райта, являются, клинические наблюдения. Начиная клинические испытания аутовакцин, приготовленных по данному методу, мы отдавали себе отчет в том, что при аутовакцинотерапии в организм больного вводятся выделенные от него же, но убитые микробы. Поэтому мы приступили к лечению больных, не опасаясь вредного действия изготовляемого препарата.

Первые клинические наблюдения по лечению больных были сделаны в 1950 году, а первые данные опубликованы в 1952 году. С того времени изготовлено свыше 200 серий аутовакцин и сделано более 1000 инъекций в разных лечебных учреждениях без единого осложнения. Мы применяли ее при различных формах пиодермий, редко при отитах, блефаритах, циститах.

Клинические наблюдения проводились также в Днепропетровском областном кожновенерологическом диспансере. В опубликованных материалах отмечено удовлетворительное терапевтическое действие данной аутовакцины при пиодермиях. Хороший эффект наблюдался при хроническом фурункулезе. При нагнаивающихся угрях клиническое улучшение наступало после увеличения применяемых доз до 1—1,5—2 млрд микробных тел. При акне конглобата эффект отсутствовал (З. Н. Комарова).

Из опыта клинических наблюдений приводим несколько историй болезни.

№ 1. З-в, 59 лет. Болен и безрезультатно лечился с ноября 1949 года. 15 марта уже не мог работать и направлен к нам. На животе и руках несколько гнойничков типа остиофоллику-

литов. Очень много их в различных стадиях развития на бедрах, особенно на их внутренней стороне, где, сливаясь, они образуют крупные сплошные очаги пиодермий со значительной инфильтрацией вокруг. При посеве выделен золотистый стафилококк. Изготовленная из него аутовакцина вводилась с 23 марта по 13 апреля (7 инъекций от 200 до 600 млн. тел), после чего в связи с выздоровлением больной выписан работу.

№ 2. М-в, 22 лет. Болеет с 1947 года. Обратился в декабре 1949 г. Основное поражение в области шеи. Диагноз—хронический абседирующий перифолликулит. До этого лечился под наблюдением специалистов клиники. Применялись многие методы лечения (пенициллин, сульфопрепараты, антифагин, рентгенотерапия, кварц, дрожжи, аутогемотерапия и почти все виды мазевого лечения). Направлен к нам для проведения аутовакцинотерапии. При посеве выделен золотистый стафилококк. В период со 2 декабря по 23 декабря сделано восемь инъекций изготовленной из него аутовакцины (от 200 до 800 млн. тел). Улучшение началось с 4 декабря. После месячного перерыва принял еще один курс лечения. Рецидивов не наблюдалось.

№ 3. Е—в, 30 лет. Болеет более полугода. Рецидивирующие ячмени обоих глаз. Два курса пенициллинотерапии — инъекции и глазные капли— дали временное улучшение (до 2 мес.). Последний рецидив начался в первых числах ноября. До 16 декабря 1950 г. сменилось около 12 ячменей, которые протекали вяло на протяжении 5—7 дней. Лимфатические подчелюстные железы увеличены в виде пакетов с обоих сторон. Конъюнктивиты и резкий отек век. Из выделенного золотистого стафилококка изготовлена аутовакцина. После курса аутовакцинотерапии с 21 декабря по 30 декабря (5 инъекций от 200 до 800 млн тел) наступило выздоровление и рецидивов не наблюдалось.

№ 4. В-м, 54 лет. Болен и лечится с 6 ноября 1949 г. Направлен к нам 7 января 1950 г. Многочисленные фурункулы на теле, в том числе на лице 5 и меж ягодиц — 2. На руках — 4 панариция. Похудел, ослаб и уже не может работать. 11 января при посеве выделены золотистый стафилококк и гемолитический стрептококк. Сделано 5 инъекций изготовленной из них аутополивакцины в дозах от 200 до 600 млн. бактерийных тел в период от 13 января по 31 января. К 3 февраля все элементы закончили инволюцию и больной выписан на работу.

№ 5. Щ-ц ,40 лет. Болеет более 2 лет. Сейчас жалобы на боли внизу живота, частое мочеиспускание. В последнее время

(с 5 апреля по 17 июня 1957 г.) безуспешно лечился в поликлинике. Повторные анализы мочи — мутная, кислая, удельный вес 1016—1020, белка нет, лейкоцитов 2—5, клеток эпителия — 2—5, единичные кристаллы оксалатов. Вследствие дальнейшего ухудшения направлен на бактериологическое исследование и аутовакцинотерапию. Выделена кишечная палочка, из которой изготовлена аутовакцина. Кожная проба с последней положительная в виде эритемы с инфильтратом (размером 4×5 см). С 1 июля по 27 июля проведен курс аутовакцинотерапии с введением от 100 до 900 млн. микробных тел препарата. Клиническое улучшение при хорошем анализе мочи (прозрачная, кислая, удельный вес 1020—1025, без белка, с 1—2 лейкоцитами, без цилиндров и кристаллов солей) позволило на этом закончить лечение. Рецидивов не наблюдалось.

№ 6. Я-й, 35 лет. Болеет рецидивирующим фурункулезом в течение 1,5 лет. Заболевание становилось все тяжелее, чаще стали появляться карбункулы. Лечился пенициллином, стафиловакциной, УВЧ, кварцем, аутогемотерапией, пивными дрожжами и др. Высеян золотистый стафилококк, из которого, изготовлена аутовакцина. Курс лечения состоял из 8 инъекций (с 15 февраля по 9 марта 1957 г). Больной полностью выздоровел и через несколько месяцев сообщил письмом: «Я прекрасно чувствую, фурункулы как рукой сняло, за что я Вам бесконечно благодарен. Я.».

№ 7. П-а, 17 лет. Больна 5 месяцев. Кончик носа, верхняя губа и прилегающие части щек в состоянии элефантиаза. Кожа здесь эритематозна, местами пустулки, покрытые корочками. Клинический диагноз — хроническая стрептодермия и элефантиаз носа и верхней губы. Лечилась аутогемотерапией, пенициллином, стрептомицином, рыбьим жиром, сульфамидами, кварцем, синтомициновой мазью. Аутовакцина изготовлена из выделенного золотистого стафилококка. Поле 8 инъекций (с 16 января по 7 февраля 1956 г) выписана в связи с выздоровлением. При явке через 2 месяца на контрольный осмотр — кожа носа и губ нормальной окраски, без отека и сыпных элементов. Считает себя здоровой.

№ 8. П-рь, 32 лет. Заболевание началось в 1944 году и носит рецидивирующий характер. Последний рецидив начался неделю назад. Сейчас на головке члена — два слившихся инфильтрата, плотных, синюшно-красного цвета, заложенных в глубине ткани. При сдавлении из точечных отверстий выделя-

ются мельчайшие кровяные капли, которые, со слов больного, иногда носят гнойный характер. После ранее перенесенных инфильтратов остались глубокие рубчики. Процесс иногда протекал с отеком и затруднением мочеиспускания. Моча и кровь в пределах нормы. Грибки не обнаружены. Диагноз — хроническая узловатая пиодермия. Курсы пенициллино и биомицинотерапии оказались безуспешными. Высеяны белый стафилококк и сарцина. Начата аутовакцинотерапия. После внутрикожного введения 0,1 мл появилась небольшая эритема. Второе введение сопровождалось выраженной эритемой, которая держалась 5 дней. Аутополивакцина вводилась с 8 января по 20 февраля 1958 года в дозах от 0,1 до 2 млрд микробных тел и достигнуто полное излечение больного.

Замечания к методике применения аутовакцины

Методика вакцинотерапии известна достаточно хорошо. Мы считаем необходимым дать к ней лишь отдельные замечания.

Эффективность аутовакцинотерапии в известной мере зависит от индивидуализированного подхода к больному. Поэтому, уже начиная лечение, приходится учитывать не только особенности патогенеза заболевания, но и реактивность организма больного.

С этой целью первые инъекции аутовакцины (в дозах от 50 до 200 млн микробных тел) делают внутрикожно, наблюдая не только за общей и очаговой, но и за кожной реакцией на месте введения.

Очередные инъекции назначаются по мере стихания реакций организма и в зависимости от них сокращаются или увеличиваются дозы аутовакцины и интервалы между ними. В отдельных случаях, руководствуясь клиническими наблюдениями, можно увеличивать вводимые дозы до 1,5—2—3 млрд микробных тел или повышать количество инъекций на курс лечения.

Обычно после одной-двух-трех внутрикожных инъекций переходят к подкожному или внутримышечному введению препарата. Но, если признано необходимым продолжить внутрикожное введение препарата, инъекции делаются в несколько точек распределением общей дозы по 0,1—0,2 мл на каждую точку.

Обычно при наличии показаний к аутовакцинотерапии, при правильном подборе аутоштаммов и индивидуализированной методике лечения отмечается хороший лечебный эффект. Если

процесс неполностью ликвидировался, но лечение протекало успешно, можно после некоторого перерыва (2—3— 4 недели) провести второй курс аутовакцинотерапии.

Заключение

Лечебное действие аутовакцин основано на влиянии их на иммуногенез организма. При некоторых заболеваниях для отдельных больных, когда требуется усиление гуморальных и клеточных факторов иммунитета, аутовакцинотерапия становится крайне необходимой. Аутовакцинация как метод лечения, а иногда и профилактики всегда должна находиться на вооружении лечащего врача.

Слабое внимание к аутовакцинотерапии объяснялось не только широким распространением химиотерапевтических препаратов и антибиотиков. Оно зависело также от трудностей в изготовлении аутовакцин.

Теперь очевидно, что чем чаще применяются современные химиосредства и антибиотики, тем чаще возникает нужда в иммунопрепаратах и, в частнотти, в аутовакцине.

Широкая сеть бактериологических лабораторий создали возможность повсеместного изготовления аутовакцин. Трудности выделения возбудителя в лабораториях необоснованно преувеличены. Наоборот, при современном обеспечении лабораторий оборудованием и посудой, средами и реактивами, а также пособиями по бактериологической технике вопрос выделения культур врачом-бактериологом совсем несложен.

Приготовление аутовакцины из выделенного возбудителя значительно упрощено и ускорено в предложенной нами методике. Преимущество ее состоит в том, что процесс стерилизации проводится безвредным для организма бактерицидными веществами жира, осуществляется по ходу изготовления и снимается как особый технический прием.

К моменту контроля стерильности бактерицидное действие в аутовакцине не только не прекращается, но и продолжается дальше, то-есть, по существу, бесконечно. Поэтому брак в связи с нестерильностью вакцины и возможность осложнений сводится к нулю и даже возникает перспектива, в будущем, после накопления опыта, сократить срок контроля до 2—3 дней.

Бактерицидные свойства аутовакцины упрощают расфасовку ее и позволяют постепенно использовать содержимое

ампул, в качестве которых применяются простерилизованные флаконы типа пенициллиновых.

До последнего времени, насколько нам известно, единственным методическим пособием по приготовлению аутовакцин служило «Практическое руководство по бактериологической технике» П. С. Розена (1931). В этом руководстве аутовакцине было посвящено несколько страниц.

Автор сформулировал требования к аутовакцине в шести пунктах: 1. Аутовакцина должна быть изготовлена из микробов, являющихся виновниками заболевания у данного человека. 2. При изготовлении поливакцины должны быть правильно подобраны количественные соотношения между различными видами микробов. 3. Вакцина должна быть стерильной. 5. Бактериальные протеины (антигены) должны быть возможно меньше денатурированы при убивании вакцины. 6. Аутовакцина должна быть изготовлена в возможно короткий срок.

Из приведенных шести требований первые два касаются отбора штаммов, одинакового при всех методиках, и лишь последние четыре имеют непосредственное отношение к процессу изготовления аутовакцины.

В предлагаемом нами методе изготовления аутовакцин максимально разрешаются предъявляемые к ней требования: а) аутовакцина готовится в предельно короткий срок и метод заключает в себе перспективу дальнейшего сокращения срока изготовления; б) благодаря содержанию бактерицидных веществ аутовакцина готовится без брака по нестерильности и с профилактикой возможного загрязнения в будущем; в) в вакцине, изготовленной по описанному методу, имеет место минимальная денатурация антигена, а содержащиеся в ней жирные кислоты и другие продукты окисления могут оказывать благоприятное влияние на иммунологические процессы.

Аутовакцина, изготовленная по данному методу, легко выпадает в осадок и требует взбалтывания перед употреблением. Однако, согласно наших наблюдений, это не влияет на ее иммугенные свойства и поэтому не может считаться серьезным недостатком.

Таким образом, доступность, безопасность и иммунологическая эффективность аутовакцин, изготовленных по предлагаемой методике и удобных в употреблении создают возможность широкого применения аутовакцинотерапии в медицинской практике.

Приложение

МЕТОДИКА ИЗГОТОВЛЕНИЯ АУТОВАКЦИН С ПРИМЕНЕНИЕМ БАКТЕРИЦИДНЫХ ФАКТОРОВ РЫБЬЕГО ЖИРА

Общие положения. Успех аутовакцинотерапии зависит в значительной степени от выбора штамма для вакцины и методики ее приготовления. Аутовакцина должна быть изготовлена из микробов, являющихся этиологической причиной заболевания у данного человека. Аутовакцина, изготовляемая в возможно короткий срок, не должна содержать живых микробов.

Методика изготовления аутовакцины состоит из нескольких этапов: взятие материала, посев его, выделение возбудителя, выбор культуры и, наконец, приготовление самой аутовакцины.

Последний этап слагается, в свою очередь, из предварительной заготовки бактерицидной жидкости, собственно приготовления аутовакцины, контроля и расфасовки ее.

Взятие материала. Материал для изготовления аутовакцины берется по возможности из закрытых очагов. При множественных поражениях его берут из нескольких мест, а при подозрении на бактериемию — одновременно делают посев и из крови. Из открытых очагов материал берется из глубины после предварительного удаления поверхностного отделяемого, которое обычно загрязняется посторонней флорой. Техника посева крови, гноя из свищей и абсцессов, мокроты, отделяемого половых органов и др. не отличается от подробно описанной в бактериологических руководствах.

Посев. Из материала готовятся мазки для микроскопического исследования и производится посев на различные питательные среды в зависимости от предполагаемого возбудителя. Для стафилококка и стрептококка — на сахарный и кровяной агар и в сахарный бульон, при ожидаемой притязательности возбудителя к питательным средам — на печеночный агар, агар и бульон Левинталя, свернутую сыворотку и ,другие среды в аэробных и в анаэробных условиях. Обязательно выделяются во всех случаях чистые культуры.

Выбор микроба. Выбор микроба для аутовакцины не представляет затруднений в тех случаях, когда материал для посева взят из закрытого очага или из крови, если при этом выделен один вид микробов. Для изготовления моновалентной вакцины

следует отобрать с чашки несколько штаммов выделяемого вида.

При хронических заболеваниях со множественными очагами поражения микробы для приготовления аутовакцины отбираются с нескольких очагов.

Трудности выбора микроба для вакцины возрастают при взятии материала из очагов, сообщающихся с внешней средой и содержащих много видов микробов. Если выделено несколько различных микробов, то для аутовакцины следует брать заведомо известные патогенные виды. С целью ускорения изготовления аутовакцины точное определение вида часто не производится. Для изготовления вакцины обязательно берутся микробы, обнаруживаемые одновременно в нескольких очагах или обнаруживаемые постоянно в открытых очагах при повторных исследованиях. В редких случаях приходится брать все высеваемые виды или часть из них. Иногда действуют эмпирически, поочередно, вводя в вакцину те или иные виды микробов, найденных у больного.

Заготовка бактерицидной жидкости. В плоскодонную предварительно простерилизованную колбу объемом в 600 мл наливается 300 мл стерильного физиологического раствора (можно пользоваться дистиллированной водой) и затем добавляется 25 мл медицинского рыбьего жира. При отсутствии колб указанного размера можно пользоваться другими, соблюдая следующее условие приготовления бактерицидной жидкости. Физиологичекий раствор наливается до уровня наибольшей окружности колбы. Рыбий жир добавляется в количестве необходимом для равномерного распределения его по поверхности слоем от 1 до 3 мм. Колба прикрывается бумажным колпачком и помещается в термостат при 36—40 градусах. Каждые 3—4 дня содержимое колбы взбалтывается. Через 30—40 дней желтоватая, иногда опалесцирующая жидкость отделяется от побуревшего жира. Для этого приготовляется стерильная бутылка с воронкой, содержащей ватно-марлевый фильтр. При фильтрации через воронку жидкость собирается в этот флакон, который после окончания фильтрации и удаления воронки закрывается резиновой или стеклянной пробкой.

Проверка бактерицидных свойств жидкости. Приготовленная жидкость вносится в стерильные пробирки по 2 мл в каждую. Производится смыв суточного роста лабораторных культур стафилококка и кишечной палочки на скошенном агаре и

из него готовятся микробные взвеси концентрацией в 1 млрд тел (по стандарту мутности). По 0.5 мл этой взвеси добавляется в пробирки с жидкостью (не менее двух пробирок на каждую культуру). Содержимое пробирок смешивается аккуратным встряхиванием и они помещаются в термостат при 37 градусах на одни сутки. В качестве контроля одновременно ставится аналогичный опыт с физиологическим раствором. Из пробирок после их предварительного встряхивания производятся посевы в мясопептонный бульон (5 мл) крупной петлей или пастеровской пипеткой (1—2 петли или капли). Первый посев делается в конце рабочего дня. Второй посев, производимый через 24 часа после заражения, должен быть и обычно оказывается стерильным. Третий посев делают через 48 часов. Жидкость, в которой гибель внесенных в нее культур стафилококка и кишечной палочки наступает в течение не более 24 часов (на что указывает второй стерильный высев), может быть использована для приготовления аутовакцин. Заблаговременно приготовленная жидкость может храниться в лаборатории свыше года, не теряя своих бактерицидных свойств.

Приготовление аутовакцины. Культивирование микроба лучше всего производить на твердой среде, чаще всего на косом агаре. Получаемый рост микробов должен при смыве давать гомогенную взвесь.

Обычно используются для изготовления аутовакцины культуры суточного возраста. Медленнорастущие микробы выращиваются в течение 2—3 суток. Для приготовления аутовакцины засевается 4—5—6 штаммов (пробирок) каждого вида микроба.

Хорошо выросшая культура макроскопически просматривается и затем смывается со среды в пробирках ограниченным количеством (примерно до 0,5 мл) физиологического раствора. Смыв микробов каждого вида после микроскопической проверки на чистоту собирается в отдельную стерильную пробирку. Примерно, через 1 час, когда крупные хлопья осядут на дно, верхняя гомогенная часть взвеси сливается пипеткой в другую пробирку. Отсюда равные порции (примерно по 0,1 или 0,2 мл) полученной густой микробной массы вносятся в две стерильные пробирки. В одной из них бактериальная взвесь доводится до необходимой концентрации (0,5 или 1 млрд микробных тел) по стандарту мутности с измерением добавляемого количества физиологического раствора. Затем в следующей основной про-

бирке соответствующий титр аутовакцины получают прибавлением такого же количества бактерицидной жидкости. Приготовленная взвесь микробов в указанной жидкости помещается в термостат при 37 градусах на одни сутки.

В редких случаях, если выделенный микроб плохо растет на твердых средах (стрептококк) приходится пользоваться жидкими. Культура, выращенная на бульоне, центрифугируется, бульон сливается, микробный осадок двух-трехкратно промывается физиологическим раствором. Из полученного после заключительного центрифугирования осадка аутовакцина готовится по вышеописанному способу.

Контроль и расфасовка аутовакцины. Через сутки, когда живых бактерий вакцина обычно уже не должна содержать, производится контроль стерильности и чистоты микробной взвеси. Необходимо иметь ввиду, что в готовом виде вакцина легко осаждается в виде аглютината и требует взбалтывания при работе. Контроль чистоты ее производится путем микроскопирования мазков, окрашенных по Граму. Стерильность вакцины контролируется посевом 0,5 мл взвеси на 50 мл сахарного бульона и по 0,1 мл — на косой и полужидкий а гар, которые выдерживаются при 37 градусов в течение 5 суток.

На четвертый день при отрицательных посевах вакцина разливается в ампулы. В качестве последних, помимо обычных ампул, можно применять заблаговременно промытые с помощью шприца и простерилизованные в автоклаве флаконы из-под пенициллина. Вакцина вносится в них стерильным шприцем. Перед разливкой ее следует тщательно перемешать.

Полиаутовакцина приготовляется путем смешивания готовых суспензий, изготовленных из каждого микробного вида отдельно. Количественное распределение устанавливается не только применительно к соотношениям, найденным в предварительных мазках или на чашках, но и учитывается заведомо известная патогенность вида.

На каждый флакон наклеивается этикетка, в которой указывается фамилия больного, дата выделения микроба и его вид.

Вводится аутовакцина по назначению лечащего врача подкожно или внутримышечно. Дозировка обычно от 100—200 млн микробных тел с последующим повышением дозы в зависимости от реакции организма до 1 и иногда выше млрд микробных тел. Интервалы между инъекциями постепенно увеличиваются с 1—2 до 4—5 дней. Курс лечения состоит из 6—10 инъекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоновский Г. — Аутовакцина. Большая медицинская энциклопедия, 1928 , т. 2.

2. Бердников А. — Теоретические обоснования вакцинотерапии. Новейшие течения. Вестник микробиологии и эпидемилогии, 1925. т. 4, № 1.

3. Берлин Л. Б., Левин Б. С., Исаев П. Л., Шмидт О. О. — О комбинированном лечении хронических колитов аутовакциной и лечебным питанием. Клиническая медицина, 1934, т. XII, № 6.

4. Ванчакова П. М. — Опыт лечения вялых форм пневмоний аутовакцинацией. Азербайджанский медицинский журнал, 1930, № 2—3.

5. Волошин М. Р.—Отдаленные результаты лечения склеромы аутовакциной. Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1934, т. 11 № 5.

6. Выгодчиков Г. В.,— Алымов А. Я.— руководство по сывороточному и вакцинному делу. Москва — Свердловск, 1943, стр. 137 и 458.

7. Гамалея Н. Ф. — О вакцинотерапии. Журнал экспериментальной биологии и медицины, 1927, т. 7, № 18.

8. Горгиев Т. Б.—Новые данные о бактерицидности трескового (рыбьего) жира. Труды Дагестанского медицинского института, 1947, т. 3.

9. Горгиев Т. Б. — К вопросу о выделении бактерицидных факторов рыбьего жира. Труды Дагестанского мединститута, 1947, т. 3.

10. Горгиев Т. Б. — Об использовании для лечебных целей бактерицидных факторов рыбьего жира. Советская медицина, 1948, № 12.

11. Горгиев Т. Б. — К вопросу об использовании бактерицидных факторов рыбьего жира в дерматологии. Вестник венерологии и дерматологии, 1949 № 5.

12. Горгиев Т. Б. — Новое в методике изготовления аутовакцин. Бюллетень по обмену опытом работы ИЭМ Минздрава СССР, 1952, № 3 /41.

13. Горгиев Т. Б. — Из практики аутовакцинотерапии. Врачебное дело, 1955, № 9.

14. Горгиев Т. Б. — К проблеме использования бактерицидных свойств рыбьего жира. Мікробілогічний журнал 1958, № 4.

15. Гордон Е. М. — Наблюдения над аутовакцинотерапией абсцессов легких. Сборник трудов «Пневмонии и абсцессы легких», Москва, 1939, стр. 192.

16. Гринбаум Ф. Т. — О нетипичных бактериях кишечной группы 1956.

17. Громов А. С., Наумова М. К., Сильченко Т. С. — Сравнительная характеристика иммуногенности противодизентерийных вакцин, изготовленных разными способами. Труды Днепропетровского ИЭМГ, 1957 т. 3.

18. Давыдовский И. В. — Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. т. 1, Медгиз, 1956.

19. Давыдовский И. В. — Учение об инфекции, Медгиз, 1956.

20. Зебрин А. Г.—О влиянии переливания крови, аутовакцинации и металлотерапии на явления иммунитета при гнойных процессах у больных. Нов хирург. архив 1937, т. 38, к 1 и 2.

21. Златогоров С. И. — Вакцинотерапия в медицине, СПБ, 1914.

22. Златогоров С. И., Лавринович А. В. — Вакцинотерапия и протеинотерапия. Л.-М., 1931.

23. Иост В. И. — Аутовакцинотерапия при острых и хронических остеомиэлитах. Новая хирургия, 1926, т. 3.

24. Комарова З. Н. — К вопросу об аутовакцинации гнойных заболеваний кожи. Тезисы докладов. Днепропетровск, 1957.

25. Кряжимский Е. В., Курочкин Б. И., Кряжимский В. В. — Лечение гнойно-хирургических заболеваний аутожеловакциной. «Казанский мед. журнал», 1936, № 1.

26. Кузнецова Н. А.—Опыт применения аутовакцины с аскорбиновой кислотой при вялозаживающих послеоперационных ранах уха и гнойных отитах. Вестник оториноларингологии 1949, № 2.

27. Куршаков Н. А., — К лечению аутовакциной затянувшихся пневмоний. Врачеб. дело ,1935, № 3.

28. Майборода Е. А. — Аутовакцинация при бронхиальной астме. Врачебное дело, 1923, № 18—20.

29. Метальников Б. П. — К этиологии коккогенных сикозов и их лечение интракутанными инъекциями аутовакцины. Русский вестник дерматологии, 1930, т. 3, № 4.

30. Орлов Г. А. — Опыт применения пенициллина в лабораторной практике, ЖМЭИ, 1946, № 12.

31. Орлов М. А., Утенков М. Д. — Вакцинотерапия в хирургической практике. Москов. медиц. журнал, 1924, № 4.

32. Павлов С. Г.—Фурункулы и фурункулез, Медгиз, 1957.

33. Палиев Н. П.—Лечение аутогенными вакцинами по Райту. Медиц. сборник жел. дор. врачей Закавказья, 1924, № 1 (3).

34. Райт А. В.—Основы вакцинотерапии (теория опсонинов). СПБ, 1908.

35. Розен П. С.—Практическое руководство по бактериологической технике, 1931.

36. Рыбаков Ф. Ф. — Опыт применения аутовакцин при гнойных формах костно-суставного туберкулеза. Борьба с туберкулезом, 1934, № 2.

37. Савойский И. И. — Сравнительная оценка бактерицидности различных образцов трескового и дельфиньего жира в отношении гноеродных микробов. Нов. хир. архив, 1938, т. 41.

38. Савойский И. И., Фишер Г. М.—О бактерицидных свойствах рыбьего жира. Хирургия, 1940, № 1.

39. Снегирев К. В. — Аутовакцина при лечении язвенных блефаритов, Советский вестник офталмологии, 1934, т. IV, в. 2.

40. Спасокукоцкий С. И., Михалевский И. И.—Аутопио и аутовакцинотерапия закрытых гнойных процессов (остеомиэлитов). Вестник хирургии 1929, т. 16—17, кн. 48—49.

41. Тарасова А. П., Секунова В. Н., Куцман Е. С. — Экспериментальные данные по изменчивости антигенной структуры микробов группы Флекснера. ЖМЭИ, 1952, № 3, 4.

42. Фишер Г. М.— К вопросу о бактерицидном действии рыбьего жира. ЖМЭИ, 1941, № 4.

43. Штейман Э. Б.—Сравнительная оценка методов приготовления вакцин. Тр. Москов. Гор бакинститута 1940, в. 3.

44. Штуцер М. И.—Вакцинотерапия бронхиальной астмы. Врач. дело, № 18—20 и № 24—26.

45. Яновская Л. М. — Гнойные заболевания легких и лечение их аутовакциной. Клин. медицина, 1938, т. XVI, № 2.